

## 遺伝性皮膚疾患の新規原因遺伝子 同定と新規治療法の開発



新潟大学医歯学総合病院 皮膚科

講師 林 良 太

### はじめに

遺伝性皮膚疾患は、生まれつき全身の皮膚に水ぶくれが出来る表皮水疱症 (EB)、皮膚のバリア機能に関わる遺伝子の変異により全身の皮膚がガサガサになる先天性魚鱗癬、生まれつき頭髪が無いもしくは少ない、もしくは毛髪が縮れ、徐々に脱毛するなどの毛髪異常を呈する先天性乏毛症など多岐にわたる (図1)。各遺伝性皮膚疾患は稀ではあるが、皮膚症状を有する遺伝性皮膚疾患は少なくとも数百疾患あると言われており、本邦においてもかなりの罹患者がいることが想定される。一方で、遺伝性皮膚疾患は認知度も低く、common disease の難治例として治療をされている患者もいる。

この20年ほどで多くの遺伝性皮膚疾患の原因遺伝子が同定され、遺伝性皮膚疾患がなぜ生じるかという患者からの問いにある程度答えることが出来るようになってきている。しかし、現段階で治療法がある遺伝性皮膚疾患はほとんどない。筆者は2014年の大学院入学から現在に至るまで様々な

遺伝性皮膚疾患の研究を行ってきた。本稿では筆者が現在までに行ってきた遺伝性皮膚疾患が“なぜ生じるか”と“治療薬の候補はあるのか”に着目した研究内容の一部を述べる。

### 遺伝性皮膚疾患の診断

遺伝性皮膚疾患の多くは、肉眼的に診断が可能であり、皮膚生検を行い病理学的な判定をすることにより診断がつく。では、遺伝子解析が不必要かということではなく、遺伝子解析により確実な診断がつき遺伝形式が確定するため重要となる。また、疾患によっては原因遺伝子によって予後や合併症が変わる。たとえば、図1に示したEBは単純型 (EBS)、接合部型 (JEB)、栄養障害型 (DEB) に分けられるが、EBSでは *PLEC* 遺伝子に変異があれば幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併する可能性があり、*KLHL24* 遺伝子に変異を有すれば将来的に拡張型心筋症を合併する可能性が高い<sup>1)</sup>。また、JEBやDEBはEBSと比し重症であり生命予後に影響がある。一方、EBでは乳



表皮水疱症  
(単純型表皮水疱症)

先天性魚鱗癬  
(表皮融解性魚鱗癬)

先天性乏毛症  
(常染色体潜性縮毛症/乏毛症)

図1 遺伝性皮膚疾患 (表皮水疱症、先天性魚鱗癬、先天性乏毛症) の臨床所見

児期、特に出産直後に臨床のみで原因遺伝子を特定することは困難である。このように、多くの遺伝性皮膚疾患にとって患者が既知の原因遺伝子に変異を有しているかを検索することに意義がある。また、原因遺伝子が未同定の遺伝性皮膚疾患の場合には、今後の治療法開発に向け、まず原因を明らかにする必要があることから原因遺伝子の同定が必要となる。

### 遺伝性皮膚疾患のバイオマーカー探索と治療法の検討

遺伝性皮膚疾患のバイオマーカー探索は多くの研究者によって行われている。当然のことではあるが皮膚疾患の多くは皮膚主体で起こっているため皮膚病変において何が起きているかを調べる必要があり、検体としては皮膚組織が対象となる。一方で、皮膚疾患の一部は全身炎症とともに皮膚症状を呈している。このような疾患の場合には、皮膚のみでなく血清などの検体も研究対象になりうる。

バイオマーカーは疾患の診断や重症度判定に有用なことから研究テーマとしている研究者は多い。一方で、筆者も遺伝性皮膚疾患の診断、重症度のマーカーも必要であるとは考えているが、皮膚科領域においてはそれほど重要でない場合も多い。なぜなら皮膚疾患はみれば診断、重症度が分かるからである。もちろん数値化することにより客観性が出るという面もあり重要な研究ではある

が、数値化しすぎることにより見るだけで分かるという皮膚科学の面白さを半減してしまう可能性もある。よって、筆者は主に治療候補となる因子を探索する目的でバイオマーカー探索を行っている。遺伝性疾患の根本的な治療の主体は遺伝子改変技術を用いた治療になる。筆者も留学期間中はEBの遺伝子改変治療の研究を行っていた。もちろん根本的な治療を行うことが望ましいが、長期的な安全性やコスト面を考えると、より現実的な治療選択があっても良い。また、患者にとっては原因や根本的な治療はいつでも良く、ただ症状を改善してほしいと思っていることが多い。よって、近年筆者の遺伝性皮膚疾患治療研究の主体は短い開発期間、低いコストでの治療薬開発を可能にし、既存の治療薬を別疾患に応用する「ドラッグリポジショニング」である。

### 常染色体潜性縮毛症 / 乏毛症 (autosomal recessive woolly hair/ hypotrichosis: ARWH)

先天性乏毛症には毛髪症状のみを呈する非症候性乏毛症と毛髪症状の他に症状を呈する症候性乏毛症に分類される<sup>2)</sup>。日本人において最も多い非症候性先天性乏毛症はARWHである。縮毛症とは毛髪が過度に縮れ、頭髪の成長が止まる疾患であり、*KRT71*、*KRT74* 遺伝子による縮毛症は常染色体顕性遺伝形式となり、*LIPH* 遺伝子、*LPAR6* 遺伝子、*C3orf52* 遺伝子による縮毛症は常染色体潜性遺伝形式となる<sup>2)</sup>。また、*KRT25* 遺伝子は

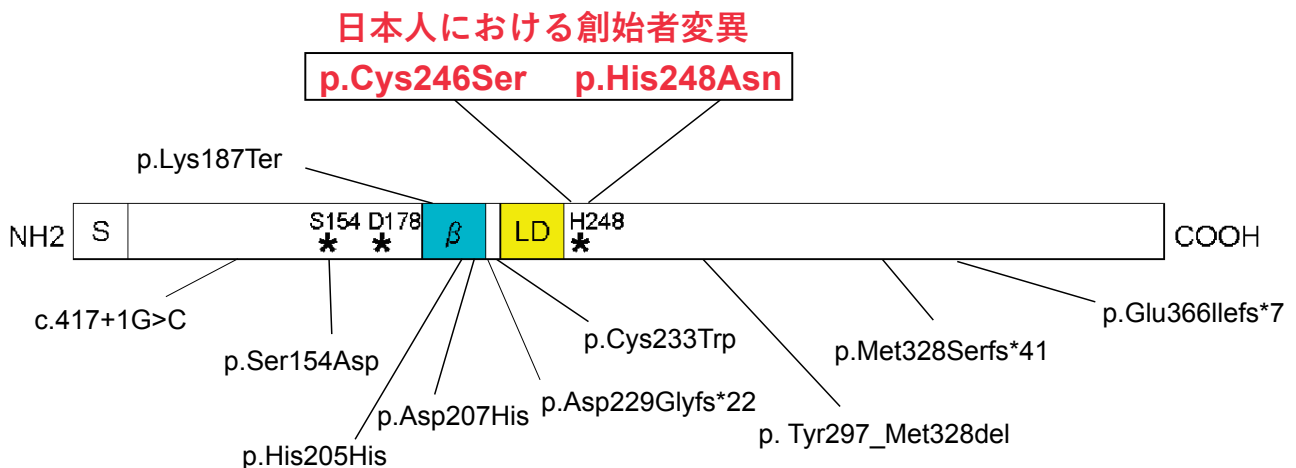


図2 日本人常染色体潜性縮毛症乏毛症患者における *LIPH* 遺伝子変異  
文献11より引用。一部改変

常染色体顕性、潜性遺伝形式両方の家系の報告がある<sup>2)</sup>。

ARWHの原因遺伝子である*LIPH*遺伝子、*LPAR6*遺伝子、*C3orf52*遺伝子は毛包の内毛根鞘に特異的に発現し、同じ脂質メディエーターシグナル伝達系に關与することから同様の臨床所見を呈する<sup>2)</sup>。2006年にARWHの原因として*LIPH*遺伝子が同定され、2008年にShimomura Yらを含む2つの研究グループで*LIPH*遺伝子の受容体である*P2RY5* (現*LPAR6*) 遺伝子が同定されたことから一気に病態の理解が進んだ<sup>2)</sup>。筆者は、日本人ARWH患者300名以上の遺伝子解析を通じ、日本人における遺伝学的背景を明らかにしてきた<sup>3)-7)</sup>。日本人ARWHでは、現時点で*LPAR6*遺伝子に変異が同定された患者は1名のみであり<sup>8)</sup>、ほぼすべての患者は*LIPH*遺伝子に変異が同定される。その中でも*LIPH*遺伝子のexon6にある2つの変異c.736T>A (p.Cys246Ser)とc.742C>A (p.His248Asn)は日本人における創始者変異であり、c.736T>Aは100人に1.5人程度の患者が有している<sup>2)</sup>。すなわち多くのARWH患者はp.Cys246Serもしくはp.His248Asnのホモ接合型となっている。一方、両者の複合ヘテロ型もしくはp.Cys246Serかp.His248Asnと別の稀な変異をもつ複合ヘテロ型によって発症する場合もある。日本人においては図2に示した変異が同定されており、その多くの解析に筆者は携わっている<sup>9)</sup>。

### 先天性魚鱗癬

先天性魚鱗癬は、皮膚のバリア機能に關わる遺伝子の異常により主に生下時から全身の皮膚が厚くなる疾患である。先天性魚鱗癬の患者の多くは全身の鱗屑(カサカサ)が多くなり、全身の鱗屑が剥がれ落ちることで日常生活に支障をきたす。現在、実臨床で行っている主な治療法はビタミンA誘導体であるエトレチナートの内服かヘパリン類似物質製剤などの保湿剤の外用だが効果は限定的であり、連日大量の外用剤を使用するという患者の負担も大きい。すなわち、先天性魚鱗癬の治療法の開発は喫緊の課題といえる。

### 表皮融解性魚鱗癬 (epidermolytic ichthyosis: EI) とIL-18

先天性魚鱗癬の1つであるNetherton症候群は先天性魚鱗癬、結節性裂毛あるいは陥入性裂毛などの毛髪異常、アトピー素因を3徴とする疾患である。アトピー性皮膚炎はTh2サイトカインが関わっており、近年IL-4やIL-13をターゲットにした生物学的製剤が使用され予後は大きく改善している。一方、Netherton症候群ではIL-17/IL-22の活性化がみられることが知られており、炎症性皮膚疾患である乾癬の治療には抗IL-17、IL-22製剤が使用される。また、Netherton症候群においてはIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブや抗IL-17A製剤であるセクキヌマブなどが著効したという症例が多く報告されるようになった<sup>10)</sup>。一方、先天性魚鱗癬患者におけるセクキヌマブの二重盲検ランダム化比較試験が行われたがプラセボと比べて有意差はなく、治療によるTh17関連のバイオマーカーの改善がみられなかった<sup>11)</sup>。しかし、データを詳しくみると先天性魚鱗癬の病型により明らかに治療効果に差があることが分かった。

EIは表皮の有棘層を構成するケラチン1もしくはケラチン10をコードする*KRT1*、*KRT10*が原因遺伝子となる常染色体顕性遺伝性疾患である。筆者は、北海道大学皮膚科との共同研究により10例の先天性魚鱗癬患者(7例:EI、2例:常染色体潜性先天性魚鱗癬、1例:Netherton症候群)の血清を用いてEIの治療標的となりうるサイトカインの探索を行った。まずこれらの患者の血清を用いて、Bio-Plex社のBio-Plex Proヒトサイトカインスクリーニングパネルによる48種類の網羅的なサイトカイン解析を行った。その結果、EIではIL-17Aなどを含む様々なサイトカインの上昇がみられたが、なかでも血清IL-18は健康人、EI以外の先天性魚鱗癬と比較して非常に高値となっており、過去の報告で血清IL-18が上昇すると報告されているアトピー性皮膚炎と比較しても著明な上昇がみられた(図3)。さらに、血清IL-18はEIの疾患重症度と相関することも示された(図4)。すなわち、IL-18はEIの診断および重症度マーカーとなる可能性が示唆された<sup>12)</sup>。

IL-18は前駆体(Pro-IL-18)として細胞内に存



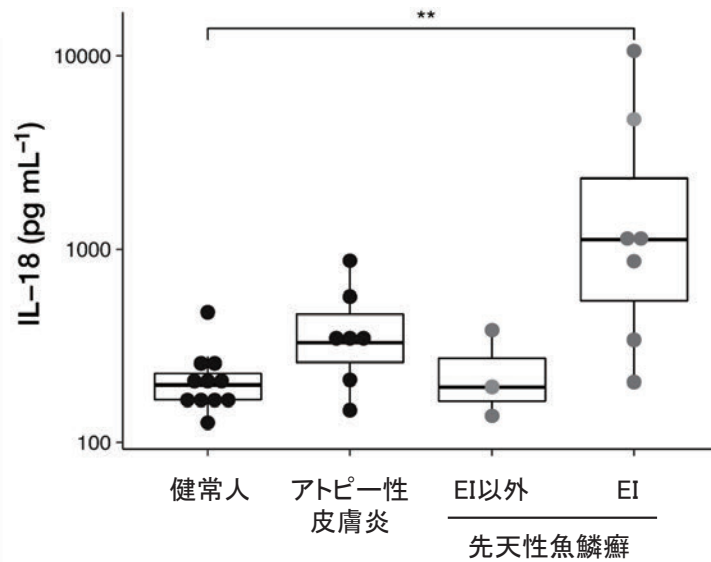


図3 表皮融解性魚鱗癬における血清 IL-18の上昇  
文献15より引用。一部改変

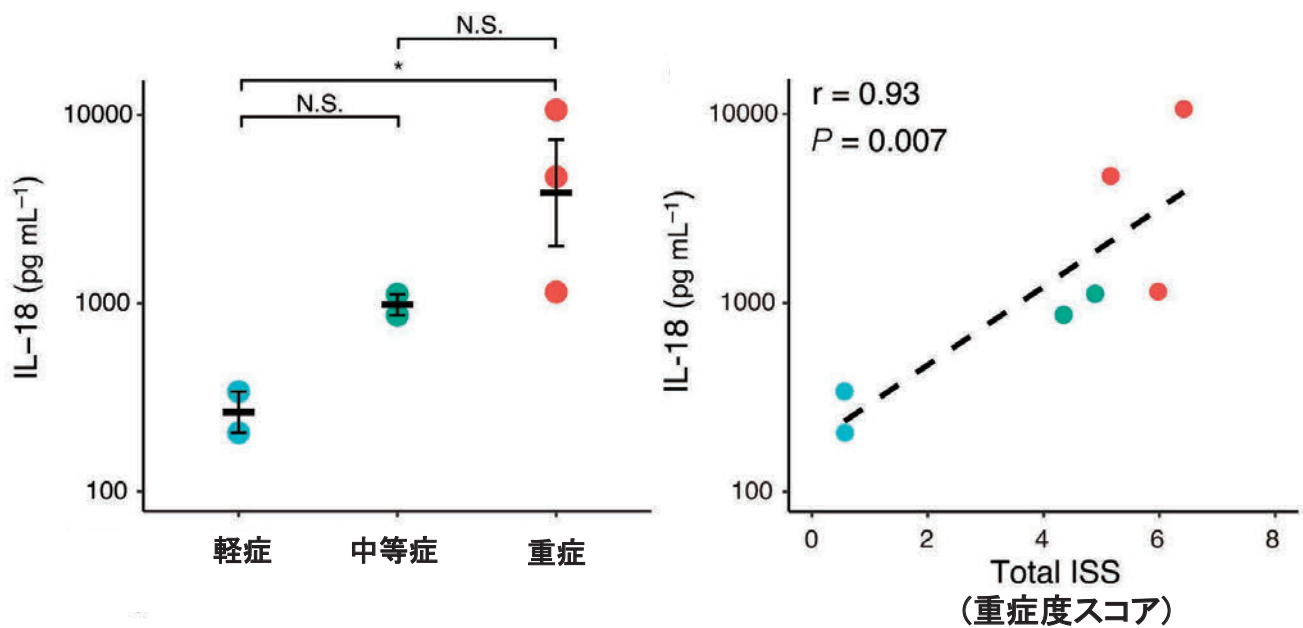


図4 表皮融解性魚鱗癬の重症度と血清 IL-18値の相関  
文献15より引用。一部改変

在し、Caspase-1が活性化されることにより IL-18が分泌される。アトピー性皮膚炎患者や成人ステイラ病など他疾患においても血清 IL-18が上昇することから EI におけるケラチンの異常自体でなく、2次的に IL-18が上昇しているだけで結果をみている可能性があった。筆者はケラチンの異常により IL-18の上昇が直接的に生じていることを証明するために *KRT1* 遺伝子の野生型および

変異型ベクターを作製し、HaCaT細胞にトランスフェクションし、IL-18のタンパク発現を解析した。結果、*KRT1*変異型ではケラチノサイトからの IL-18産生を促進することを明らかにした<sup>12)</sup>。

#### 今後の展望

現在、筆者が診察をしている遺伝性皮膚疾患患者の中には原因遺伝子が同定されていない患者が

依然として多く存在する。これらの患者の治療法開発に繋げるためには、まずは新規原因遺伝子を同定していく必要がある。今回、ドラッグリポジショニングの1例としてEIを挙げたが、引き続き多くの遺伝性皮膚疾患における新規治療法の開発を進めていく必要がある。EIの解析で使用した網羅的サイトカイン解析の他にも網羅的な治療標的を探索する新規技術が多く登場している。多くの新規解析技術を駆使し、少しでも患者に貢献できるよう研究を継続していく所存である。

## 謝辞

この度は、大変栄誉ある新潟県医師会学術奨励賞に選出していただき、新潟県医師会の先生方および選考委員の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

また、私の研究の指導者である下村 裕先生(山口大学医学部皮膚科学講座教授)、阿部理一郎先生(新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野教授)、Prof. Angela M. Christiano(米国コロンビア大学皮膚科教授)に深謝申し上げます。また、共同研究者の方々、新潟大学皮膚科分野および同門の先生方にこの場をお借りして心から感謝申し上げます。

## 文献

- 1) Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al : Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 2020 ; 183 : 614-627.
- 2) Hayashi R, Shimomura Y : Update of recent findings in genetic hair disorders. *J Dermatol* 2022 ; 49 : 55-67.
- 3) Hayashi R, Inui S, Farooq M, et al : Expression studies of a novel splice site mutation in the LIPH gene identified in a Japanese patient with autosomal recessive woolly hair. *J Dermatol* 2014 ; 41 : 890-894.
- 4) Hayashi R, Akasaka T, Ito M, et al : Compound heterozygous mutations in two distinct catalytic residues of the LIPH gene underlie autosomal recessive woolly hair in a Japanese family. *J Dermatol* 2014 ; 41 : 937-938.
- 5) Ito T, Shimomura Y, Hayashi R, et al : Identification of a novel mutation, c.686delAins18 (p.Asp229Glyfs\*22), in the LIPH gene as a compound heterozygote with c.736T>A (p.Cys246Ser) in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. *J Dermatol* 2015 ; 42 : 752-753.
- 6) Mizukami Y, Hayashi R, Tsuruta D, et al : Novel splice site mutation in the LIPH gene in a patient with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis : Case report and published work review. *J Dermatol* 2018 ; 45 : 613-617.
- 7) Yamaguchi N, Kiniwa Y, Hayashi R, et al : Case of autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis with compound heterozygous mutations in the LIPH gene at c.742C > A and c.614A > G : The first Japanese case. *J Dermatol* 2023 ; 50 : e238-e239.
- 8) Hayashi R, Inoue A, Suga Y, et al : Analysis of unique mutations in the LPAR6 gene identified in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis : Establishment of a useful assay system for LPA6. *J Dermatol Sci* 2015 ; 78 : 197-205.
- 9) 林 良太 : 遺伝性毛髪疾患の新知見. *日皮会誌* 2023 ; 133 : 657-665.
- 10) Steuer AB, Cohen DE : Treatment of Netherton Syndrome With Dupilumab. *JAMA Dermatol* 2020 ; 156 : 350-351.
- 11) Lefferdink R, Rangel SM, Chima M, et al : Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. *Arch Dermatol Res* 2023 ; 315 : 305-315.
- 12) Ansai O, Miyauchi T, Hayashi R, et al : Interleukin-18 as a severity marker and novel potential therapeutic target for epidermolytic ichthyosis. *Clin Exp Dermatol* 2023 ; 48 : 199-210.